

<https://helda.helsinki.fi>

HIVin ehkäisy lääkkein : prep nyt Suomessakin

Sutinen, Jussi

2020

Sutinen , J , Hietalahti , J & Hiltunen-Back , E 2020 , ' HIVin ehkäisy lääkkein : prep nyt Suomessakin ' , Duodecim , Vuosikerta. 136 , Nro 11 , Sivut 1283-1290 . < <https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo15510.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/331961>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Jussi Sutinen, Jukka Hietalahti ja Eija Hiltunen-Back

HIVin ehkäisy lääkkein: prep nyt Suomessakin

HIV-tartuntoja voidaan ehkäistä erittäin tehokkaasti tenofoviiridisoproksiilin ja emtrisitabiinin yhdistelmähoidolla. Tätä altistusta edeltävää estohoitoa kutsutaan prepiksi (pre-exposure prophylaxis). Prep-hoito tarjoaa mahdollisuuden tavoittaa suuren tartuntariskin henkilöitä terveydenhuollon seurantaan. Prep-hoitoon kuuluu HIV-infektion ja muiden seksitautien säännöllinen testaus vähintään kolmen kuukauden välein. Prepin vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia. Prep ei näytä lisäävän HIVin lääkeresistenssiä, kunhan HIV-tartunta on varmuudella suljettu pois ennen hoidon aloittamista. Prep ei suoja muilta seksitaudeilta, joten kondomin käyttöä suositellaan prepin ohessa. Oikein suunnattu prep-hoito on rinnakkaisvalmisteiden tultua markkinoille terveydenhuollon kustannuksia säästävää toimintaa. THL on antanut prep-hoidosta vuonna 2019 valtakunnallisen suosituksen, ja prep on lisääntyvästi käytössä infektiosairauksien ja sukupuolitautilien poliklinikoissa.

HIV-lääkitystä voidaan käyttää HIV-tartuntojen estoon suuressa tartuntariskissä olevilla henkilöillä. Tästä käytetään nimitystä prep (pre-exposure prophylaxis, altistusta edeltävä lääkehoito). Aihe on Suomessa ajankohtainen, sillä THL julkaisi kansallisen suosituksen prepin käyttöön otosta huhtikuussa 2019 (1).

Tämä katsausartikkeli käsittelee yleisimmin prepin käytettävää, suun kautta otettavaa yhdistelmälääkitystä, jossa on 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (TD) ja 200 mg emtrisitabiinia (FTC). Sekä TD että FTC ovat aihiolääkkeitä, ja niiden aktiiviset metaboliitit toimivat estämällä HIVin käänteiskopioijaentsyymiiä, ja ne estävät myös hepatiitti B -viruksen DNA-polymeraasin toimintaa (2,3). TD ja FTC ovat yleisessä käytössä myös todetun HIV-infektion hoidossa, mutta silloin hoitoon liitetään kolmas antiretroviraalilääke.

Prep-hoidon teho

Prepin teho on osoitettu satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumelääkekontrolloiduissa

tutkimuksissa henkilöillä, joiden HIV-tartunnan riski on arvioitu kohtalaisen suureksi (**TAULUKKO 1**). Vahvin näyttö tartuntojen ehkäisyssä on miehillä, joilla on seksiä miesten kanssa (men who have sex with men, MSM), mutta näyttöä on myös heteroseksissä ja pistoshuumeiden käyttäjillä. Kaikissa tutkimuksissa on prepin lisäksi pyritty kannustamaan turvallisempaan seksiin, mukaan lukien kondomin käyttöön.

Alkuperäisvalmisteissa, jolla on tehty kaikki tehotutkimukset, TD on fumaraattisuolana (TDF). Yhtä tutkimusta lukuun ottamatta TDF-FTC-lääkitys on ollut yksi tabletti vuorokaudessa säännöllisesti riippumatta seksikontaktien tiheydestä. MSM-miehillä tehdyssä IPERGAY-tutkimuksessa TDF-FTC annettiin poikkeuksellisesti tarpeen mukaan (on-demand). Tarkat ohjeet molemmista antotavoista on **KUVASSA 1**. Lääkettä kului IPERGAY-tutkimuksessa noin puolet päivittäiseen säännölliseen käyttöön verrattuna (4). Tarpeenmukaista antoa ei ole tutkittu naisilla, joilla sen tehoa on epäilty, koska TD-pitoisuudet kehittyvät emätimen ja kohdunkaulan limakalvolle hitaammin ja ovat pienempiä kuin peräsuolen limakalvolla

TAULUKKO 1. Tenofoviirisoprosiilifumaraatin (TDF) ja emtrisitabiinin (FTC) yhdistelmän sekä yksinään käytetyn TDF-lääkityksen teho satunnaistetuissa kontrolloiduissa prep-tutkimuksissa.

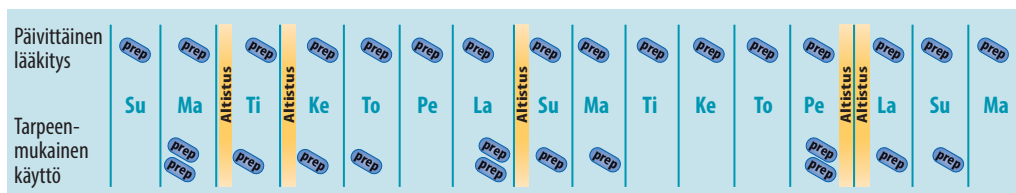
Tutkimus	Lukumäärä	Tutkittavat	Tutkimusasetelma	Teho
iPrEX (34)	2 499	MSM, lisäksi transnaisia	Kaksoissokkoutettu TDF-FTC vs lumelääke; jatkuva päivittäinen anto	Pääanalyysi: 44 %:n suojateho ($p = 0,005$) Ala-analyysissä TDF-FTC-ryhmässä 92 %:n suojateho, jos lääkepitoisuus mitattavissa
PROUD (35)	544	MSM	Avoim tutkimus: välitön vs 12 kk viivästetty TDF-FTC:n aloitus; jatkuva päivittäinen anto	86 %:n suojateho ($p = 0,0001$) Ei yhtään tartuntaa henkilöillä, jotka olivat käyttäneet lääkettä oikein
IPERGAY (4)	400	MSM	Kaksoissokkoutettu TDF-FTC vs lumelääke, tarpeenmukainen käyttö	86 %:n suojateho ($p = 0,002$) Ei yhtään tartuntaa henkilöillä, jotka olivat ottaneet lääkettä oikein
Partners PrEP (36)	4 747	Heteroparit, joissa toinen puoliso HIV-positiivinen ilman lääkettä, toinen HIV-negatiivinen	Kaksoissokkoutettu TDF yksin vs TDF-FTC vs lumelääke; jatkuva päivittäinen annostelu	TDF yksin: 67 %:n suojateho ($p < 0,001$) TDF-FTC: 75 %:n suojateho ($p < 0,001$) Ala-analyysi tutkittavista, joilla oli veressä mitattava TDF-pitoisuus: TDF yksin 86 %:n suojateho ($p < 0,001$) ja TDF-FTC 90 %:n suojateho ($p < 0,002$)
TDF2 (37)	1 219	Heteromiehiä ja -naisia	Kaksoissokkoutettu TDF-FTC vs lumelääke, jatkuva päivittäinen anto	62 %:n suojateho ($p = 0,03$)
FEM-PrEP (38)	2 120	Heteronaisia	Kaksoissokkoutettu TDF-FTC vs lumelääke, jatkuva päivittäinen anto	6 %:n suojateho ($p = 0,81$) Alle 40 %:lla TDF-FTC-ryhmässä mitattava lääkepitoisuus
VOICE (9)	5 029	Heteronaisia	Kaksoissokkoutettu TDF yksin vs TDF-FTC vs lumelääke; jatkuva päivittäinen anto Mukana myös TDF-emätin-geeli vs lumelääkegeeli	TDF yksin: tartuntariski suureni 49 % ($p = 0,07$) TDF-FTC: tartuntariski suureni 4 % ($p = 0,81$) TDF-emätin-geeli: 15 %:n suojateho ($p = 0,37$) Yli puolella ei tutkimuksen aikana todettu kertaakaan mitattavaa lääkepitoisuutta
Bangkok Tenofovir Study (39)	2 413	Pistoshuumeiden käyttäjiä	Kaksoissokkoutettu TDF yksin vs lumelääke; jatkuva päivittäinen anto	49 % suojateho ($p = 0,01$) Ala-analyysi: 70 % suojateho ($p = 0,04$), jos lääkepitoisuus mitattavissa

MSM = miehet, joilla seksiä miesten kanssa

(5,6). Tämän vuoksi hyvän prep-tehon saavuttaminen edellyttää naisilta tarkempaa lääkityksen toteuttamista kuin miehiltä (7).

Adherenssi eli lääkahoitoon sitoutuminen on tärkein prep-tehoa määrittävä tekijä. Adherenssin merkitystä on tutkittu muun muassa iPrEX-tutkimuksessa MSM-miehillä, jossa kuivaverinäytteiden lääkepitoisuuksista arvioitiin toteutunut TDF-FTC:n käyttö (8). Henkilöillä, joiden kuivaverinäytteiden tenofoviiripitoisuudet vastasivat neljän–seitsemän päivän annosta TDF-FTC-lääkitystä viikossa, HIV-tartuntariski pieneni 100 % (95 %:n luottamusväli [LV] 83–100 % lumelääkeryhmään verrattuna

sokkoutetussa vaiheessa ja 86–100 % avoimessa jatkotutkimuksessa) (8). Useimmissa tutkimuksissa TDF-FTC on antanut vähintään 90 %:n suojatehon niillä osallistujilla, joilla veressä todettiin ylipäättään mitattavia lääkepitoisuuksia (TAULUKKO 1). Vastaavasti joissakin tutkimuksissa lääkkeen heikko teho näyttää selittyvän huonolla sitoutumisella lääkahoitoon. Esimerkiksi VOICE-tutkimuksessa TDF-FTC ei suojannut lainkaan HIV-tartunnalta, mutta tutkimuslääkeryhmässä 50–58 %:lla tutkituista ei todettu tenofoviiria yhdessäkään verinäytteessä (9). Afrikassa heteronaisilla tehtyjen tutkimusten (VOICE ja FEM-PrEP) heikot



KUVA 1. Prepin käyttötavat käytettäessä yhdistelmävalmistetta, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilia 245 mg ja emtritsitabiinia 200 mg (TD-FTC).

Päivittäisessä käytössä henkilö ottaa yhden tabletin säännöllisesti 24 tunnin välein. Hoito kuuluu aloittaa vähintään seitsemän päivää ennen altistusta eli riskitilannetta ja voidaan lopettaa seitsemän päivää viimeisen altistuksen jälkeen. Päivittäinen anto soveltuu sekä miehille että naisille.

Tarpeenmukaisessa käytössä henkilö ottaa kaksi tablettiä kerralla vähintään 2–24 tuntia ennen ensimmäistä altistusta. Tämän jälkeen otetaan yksi tabletti 24 tunnin välein niin, että viimeisestä riskitilanteesta on kulunut vähintään kaksi tabletinottokertaa. Tämä tapa soveltuu vain miestenväliseen seksiin, koska riittävät lääkepitoukset saavutetaan nopeammin peräsuolen kuin emättimen limakalvoilla.

On suositeltavaa, että lääkkeenotto yhdistetään päivittäiseen rutiiniin (esimerkiksi lounas tai hampaiden harjaaminen aamuisin). Lisäksi suositellaan dosetin käyttöä. On olemassa mobiilisovelluksia, jotka muistuttavat lääkkeen ottamisesta ja joihin täytyy kuitata otettu lääkeannos.

tulokset selittyvät molemmissa tapauksissa huonolla adherenssilla, mutta syyt siihen ovat pitkälti tuntemattomia. Huonolle adherenssille näytti altistavan ainakin nuori ikä ja väärä käsitys oman tartuntariskin vähäisyydestä.

Prepin teho käytännön kliinisessä työssä on ollut yhtä hyvä kuin tutkimuksissa. Prepin käyttäjiä 850 henkilövuotta seuranneessa kohortti-tutkimuksessa Yhdysvalloissa hoitoon sitoutuminen oli hyvää, eikä siinä todettu yhtään HIV-tartuntaa (10). Osin samassa tutkimuspopulaatiossa San Franciscossa ja toisaalta Pariisissa ei ole todettu tartuntoja henkilöillä, jotka ovat käyttäneet prep-lääkitystä oikein (11,12). On kuitenkin huomioitava, että prep-hoito voi olla tehokas vain niitä viruskantoja kohtaan, jotka ovat käytetyille lääkeaineille herkkiä. Maailmalta on kuvattu yksittäisiä tartuntoja säännöllisesti prepiä käyttävillä henkilöillä lääkkeille valmiiksi resistentillä viruskannoilla (13,14).

Prepin mahdolliset haitat

Tärkeimmät prepiin liitetyt huolet ovat lääke-resistentin HIVin leviäminen, muiden seksitautien lisääntyminen ja tenofoviirin aiheuttamat munuais- tai luustohaittavaikutukset.

Koska TD ja FTC ovat keskeisiä lääkkeitä myös HIV-infektion hoidossa, huoli lääke-resistenssin kehittymisestä on ymmärrettävää.

Suurin riski lääkeresistenssin kehittymiselle on niillä prepin käyttäjillä, jotka aloittavat TD-FTC:n tietämättöminä jo saadusta HIV-tartunnasta. Kolmentoista satunnaistetun tutkimuksen katsauksessa 23 %:lle kehittyi lääkeresistenssimutaatioita FTC:lle tai TDF:lle, jos prep-hoitoa aloitettaessa henkilöllä oli tuore HIV-infektio (15). Vain 3 %:lla todettiin lääkeresistenssimutaatioita, jos HIV-tartunta todettiin myöhemmin prep-hoidon aikana (15). Kaikki nämä mutaatiot eivät johdu prep-lääkityksestä, koska myös lumelääkehaaroissa todetaan lääkeresistenssiä niin sanottuun tavalliseen primaariresistenssiin liittyen. Prepin aloittamisvaiheen jälkeen lääkeresistenssin ilmaantumisen aktiivisen lääkeryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei itse asiassa ollut tilastollista eroa (16). Matemaattisten mallien mukaan tulevaisuudessakin HIV-infektion kokonais-resistenssitaakasta yli 95 % saa alkunsa HIV-potilaiden hoitoon käytetystä HIV-lääkityksestä ja alle 5 % prepiä (17). Huolestuttavasti New Yorkista on keuhkalla 2019 raportoitu FTC-resistenssiä jopa 26 %:lla marraskuun 2015 ja elokuun 2017 välisenä aikana diagnosoiduista HIV-potilaista, jotka olivat jossain vaiheessa käyttäneet prep-hoitoa (18). Jos potilaan historiassa ei ollut prep-hoitoa lainkaan, todettiin FTC-resistenssiä vain 2 %:lla. TDF-resistenssiä ei tässä tutkimuksessa todettu lainkaan.

Ydinasiat

- ▶ Ennen altistusta aloitettu HIVin estolääkitys (pre-exposure prophylaxis, prep) on oikein käytettynä erittäin tehokas tapa ehkäistä HIV-tartuntoja.
- ▶ Vahvin tutkimusnäyttö tartuntojen ehkäisyssä on miehillä, joilla on seksiä miesten kanssa (men who have sex with men, MSM), ja heille soveltuu prep-lääkityksen päivittäisen annon lisäksi myös tarpeenmukainen käyttö.
- ▶ HIV-tartunta pitää sulkea luotettavasti pois ennen prep-hoidon aloitusta.
- ▶ Adherenssi eli lääkahoitoon sitoutuminen on tärkein prep:n tehoa määrittävä tekijä.
- ▶ Terveystieteiden työntekijöiden on tärkeää tunnistaa riskikäyttäytyjät ja arvioida heidän prep-hoidon tarvetta.

HIV-tartunta pitää sulkea pois ennen prep:n aloittamista. Kolmen kuukauden serologisen ikkunavaiheen jälkeen negatiivinen tulos millä tahansa HIV-testillä on luotettava, mutta suoni-verinäytteestä tehtävä HIVAgAb-testi antaa yli 95 %:n varmuuden jo kuuden viikon jälkeen. Harkittaessa prepiä 2–6 viikon kuluttua viimeisestä altistuksesta on tuore tartunta syytä sulkea pois vielä PCR-testillä. Prep:n aloittamisen jälkeen HIVAgAb-testiä seurataan säännöllisesti.

Suurissa kontrolloiduissa tutkimuksissa ei todettu merkittävää seksitautien tai -kumppaneiden määrän lisääntymistä tai kondomin käytön vähenemistä prep-hoidon aikana (16). On mahdollista, että lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa riskinottoa vähensi tutkittavien tietämättömyys siitä, saivatko he aktiivista vai lumelääkettä. Sama tulos nähtiin kuitenkin myös avoimissa tutkimusasetelmissa. Malttaamisen mallinnuksen mukaan prep-hoitoon liittyvä säännöllinen seksitautien seulonta myös oireettomilta vähentänee seksitautien ilmaantumista, vaikka prep-hoidon aloittaminen aiheuttaisi merkittävän vähenemisen kondomin käytössä (19).

Australiasta on julkaistu ensimmäisen suuren kliinisen prep-kohortin seksitautien ilmaantuvuuksia (20). Seksitautien ilmaantuvuus lisääntyi 12 % prep:n aloittamisen jälkeen, kun tuloksessa huomioitiin seksitautinäytteiden ottamistiheys ennen prep:n aloittamista ja sen jälkeen (20). Prepiä käyttäneessä yhdysvaltalaisessa kohorttiaineistossa peräsuoliklamydian ja virtsaputken tippurin ilmaantuvuudet lisääntyivät merkitsevästi vuoden seurannassa prep:n aloituksesta, mutta muiden seksitautitartuntojen ilmaantuvuus pysyi vakaana tai suureneminen ei ollut merkitsevää (10). Vähintään kolmen kuukauden välein tehtävä seksitautien seuranta myös oireettomilta prep:n käyttäjiltä on hoidon jatkamisen edellytys.

TD voi harvinaisena haittavaikutuksena aiheuttaa munuaisten proksimaalista tubulopatiaa tai luuntiheyden heikkenemistä. Tenofoviiria on käytetty Euroopassa HIV-infektion hoidossa jo vuodesta 2002 lähtien, ja vakavat haittavaikutukset ovat olleet harvinaisia. Munuais- ja luustohaittojen riskiä HIV-infektion hoidossa näyttää lisäävän se, että potilaan HIV-lääkityksessä on mukana ritonaviiri tai kobisistaatti (21). Nämä lääkehoidon farmakologiset tehostajat suurentavat myös tenofoviirin pitoisuutta, jolloin haittavaikutuksien riski suurenee. Koska prep-hoidossa ei tarvita näitä farmakologisia tehostajia, jäävät vakavat haittavaikutukset todennäköisesti harvinaisiksi. Kolmentoista tutkimuksen meta-analyysissä munuaisiin ja luustoon kohdistuvien vakavien haittavaikutusten määrä TDF-FTC-lääkityksen käyttäjillä ei poikennutkaan lumelääkeryhmästä (22). Lieviä munuais- ja luustomuutoksia on prep:n käyttäjillä kuitenkin todettu (23,24), joten haittavaikutusriski kuuluu huomioida erityisesti potilailla, joilla on muu samanaikainen munuaisten tai luuston kuntoa heikentävä sairaus tai lääkitys.

HIV-infektion hoidossa TD on osittain korvattu uudemmalla tenofoviirialafenamidilla (TAF), johon liittyy vähäisempi munuaishaittojen riski (25). TAF-FTC-hoitoa on verrattu TDF-FTC-hoitoon yli 5 000 henkilön satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa: TAF-FTC:n teho oli yhdenveroinen TDF-FTC-hoitoon verrattuna, ja TAF-FTC-ryhmällä

todettiin vähemmän muutoksia munuaisten ja luuston tilannetta mitanneissa tutkimuksissa (26). TAF-FTC:n käyttöä tullee jatkossa rajoittamaan sen hinta verrattuna TD-FTC:n rinnakkaisvalmisteisiin.

Prepin kustannusvaikuttavuus

Prepin kustannusvaikuttavuuslaskelmissa verrataan prep-hoidon kustannuksia sillä ehkäistävien HIV-tartuntojen kustannuksiin. Yhden HIV-tartunnan hinnan yhteiskunnalle arvioidaan nykyään olevan noin 480 000 euroa (27); tosin kustannukset laskevat rinnakkaisvalmisteiden tullessa lähivuosina lisääntyvästi markkinoille. Prep-hoito ei ole pysyvää, vaan elämäntilanteen mukaan hoidon kestoksi on yleensä arvioitu noin viisi vuotta. Prep-lääkekustannukset päivittäisessä käytössä viiden vuoden ajan Suomen nykyisillä rinnakkaisvalmisteiden hinnoilla ovat yhteensä noin 3 000 euroa (maaliskuu 2020).

Euroopasta on julkaistu neljä prepin kustannusvaikuttavuutta selvittänyttä mallintamistutkimusta (28–31). Tärkeimmät siihen vaikuttavat muuttujat ovat prepin hinta, lääkityksen teho ja henkilön riski saada HIV-tartunta ilman prep-lääkitystä. Näiden mallien mukaan prep-hoito jopa säästää kustannuksia, jos lääkkeiden hinta laskee 30–90 % alkuperäisvalmisteen hinnasta, lääkityksen teho on vähintään 80–86 % ja jos estohoito on kohdennettu suuren tartuntariskin henkilöille.

On esitetty, että kustannussäästöt voivat olla edellä mainittuja suurempiakin, koska kaikki mallit eivät huomioi ehkäistyjen tartuntojen aikaansaamaa sekundaaritapausten vähenemistä. Lisäksi malleissa ei huomioida, että prep-ohjelman puitteissa on mahdollista tavoittaa ja saada HIV-testiin henkilöitä, jotka tietämättään ovat jo aiemmin saaneet HIV-tartunnan. Saamalla nämä henkilöt hoidon piiriin voidaan tehokkaasti vähentää jatkotartuntoja.

Prepin käyttö maailmalla ja Suomessa

Maailman Terveysjärjestö (WHO) ja Euroopan tautikeskus (ECDC) suosittelevat prepiä

TAULUKKO 2. Prepin mahdollisia käyttöaiheita.

Miehet, joilla on miesten välistä seksiä (MSM) ja seuraavia riskitekijöitä

Seksi ilman kondomia, etenkin anaaliyhdyntään vastaanottavana osapuolena ("bottomina")

Seksi useiden eri seksikumppaneiden kanssa

Vastikään sairastettu seksitauti, etenkin peräsuolitippuri, -klamydia tai lymphogranuloma venereum

Sairastettu kuppa

Altistuksen jälkeisen HIV-estolääkityksen tarve

Huumeiden käyttö, etenkin seksin harrastaminen huumeiden vaikutuksen alaisena ("chemsex")

Vastikkeellinen seksi (osapuolena seksissä, jonka vastineeksi hyödykkeet tai palvelut vaihtavat omistajaa)

Muunlainen seksi tilanteissa, joissa henkilö ei voi itse varmuudella vakuuttua siitä, että kumppani käyttää kondomia tai vastaavia HIVin ehkäisyssä tehokkaita turvaseksimenetelmiä (esimerkiksi eräät ryhmäseksin muodot)

Muita ryhmiä

HIV-positiivisen HIV-negatiivinen kumppani, jos HIV-positiivisen virusmäärät ovat suurentuneet tai hoitovaste on tuntematon

Suonensisäisten huumeiden käyttäjä, joka käyttää yhteisiä pistosvälineitä HIV-positiiviseksi tiedetyn henkilön tai suuressa HIV-riskissä olevan henkilön kanssa

Suojaamattoman seksin harrastaminen sellaisten henkilöiden kanssa, jotka kuuluvat muihin suuren HIVin esiintyvyyden ryhmiiin (muun muassa tietyt matkakohteet tai vastikkeellinen seksi)

suuren HIV-tartuntariskin henkilöille (32,33). Prep on ollut pisimpään käytössä Yhdysvalloissa, vuodesta 2012 lähtien. Euroopassa Ranska (vuonna 2015) ja Norja (vuonna 2016) tarjosivat ensimmäisinä prep-hoidon suuren tartuntariskin henkilöille. Prepin käyttäjiä arvioidaan Ranskassa olevan 13 000–14 000 (www.prep-watch.org) ja Norjassakin yli 1 000 (Michelle Hanlon, henkilökohtainen tiedonanto). ECDC:n mukaan lokakuussa 2018 ilmainen tai hyvin edullinen prep oli Tanskaa ja Suomea lukuun ottamatta käytössä lähes kaikissa Länsi-Euroopan maissa joko kansallisesti tai projektien muodossa. Yleensä prep on saatavissa seksuaaliterveys- tai infektioکلinikoiden kautta, ja se on suunnattu suuressa HIV-riskissä oleville.

Nykyisen asiakasmaksulain mukaan vain todetun HIV-infektion hoito on potilaalle maksutonta Suomessa. Ehkäisevän lääkityksen potilas maksaa itse. Prepin käyttöä on Suomessa hillin-

TAULUKKO 3. Laboratoriotutkimusten seuranta prep-hoidossa (1).

Ennen aloitusta	Kuukausi aloituksesta	Kolmen kuukauden välein	12 kuukauden välein	Kolme kuukautta keskeytyksen tai lopetuksen jälkeen
S-HIVAgAb, kuppaserologia ¹ , CtGcNhO ² , S-HAVAb ³ , HBV-tutkimukset (HBsAg, HBcAb, HBsAb) ³ , HCV-Ab ⁴ , eGFR (Krea) ⁵ , U-prot (O), raskaustesti naisilta	S-HIVAgAb	S-HIVAgAb, kuppaserologia ¹ , CtGcNhO ² , eGFR (Krea) ⁵	HBV-tutkimukset (HBsAg, HBcAb, HBsAb) ³ , mikäli henkilöllä ei ole suojaa; HCV-Ab ⁴	S-HIVAgAb, kuppaserologia ¹ , CtGcNhO ²

¹ Henkilöiltä, joilla ei ole kuppa-anamneesia, tulee tutkia S-TrpaAb. Jos kuppa on sairastettu, katsotaan S-KardAb ja S-TPHA.

² Klamydia ja tippuri tulee tutkia miehiltä virtsasta ja naisilta ensisijassa emätineritteestä tai kohdunkaulan tikkunäytteestä sekä nielusta tai peräaukosta tikkunäytteistä, mikäli on ollut suu- ja anaaliseksiä.

³ A- tai B-hepatiittisuojan puuttuessa suositellaan rokottamista, esimerkiksi MSM-miesten rokottaminen A- ja B-hepatiitteja vastaan kuuluu kansalliseen rokoteohjelmaan.

⁴ HCV-hoidetuilla tutkitaan S-HCVNh(O).

⁵ eGFR:n (Krean) seurantaväliä voi pidentää kuuteen kuukauteen, mikäli seuranta-arvot ovat olleet normaalit.

nyt kalliin alkuperäisvalmisteen huhtikuuhun 2019 asti voimassa ollut patentti ja se, että prepiä ei ole ollut Suomessa julkisessa terveydenhuollossa saatavilla ennen vuotta 2019. Tämä on johtanut tilanteeseen, jossa prep-lääkitystä on tuotu ilman asianmukaista lääkemääräystä ulkomailta tai tilattu internetistä. Epävirallisia kanavia pitkin hankitut lääkkeet voivat olla tehottomia tai jopa haitallisia, ja lääkkeiden tilaaminen ETA-alueen ulkopuolelta Suomeen on laitonta. Osa prepin käyttäjistä ei ole ollut missään seurannassa, mikä aiheuttaa suuren riskin lääkeresistenttien virusten kehittymiselle ja leviämiselle. Tällaisessa hoidossa myös muiden seksitautien testaaminen jää toteutumatta ja niiden leviämiseen ei voida puuttua.

Kansallinen HIV- ja hepatiittiasiantuntijaryhmä on antanut suosituksensa prepin käytöstä Suomessa huhtikuussa 2019. Samoihin aikoihin tulivat TD-FTC:n rinnakkaisvalmisteet markkinoille, jolloin niiden hinta on laskenut alle kymmenesosaan alkuperäisvalmisteen hinnasta. Prep-lääkitys ei ole sairauden hoitoa, joten se ei ole Kela-korvattavaa.

Valtakunnallisen ohjeen tavoitteena on saada prep-lääkitys maanlaajuisesti käyttöön suuren HIV-tartuntariskin henkilöille ensisijaisesti julkisen terveydenhuollon kautta. Luontevia hoitoyksiköitä ovat sukupuolitautien ja infektiosairauksien poliklinikat, joissa on osaamista HIV-infektiosta, seksitauksista ja -käyttäytymisestä.

Ohjeeseen on kirjattu riskinarvioinnissa huomioon otavat tekijät sekä ryhmätasolla (esimerkiksi MSM-miehet, seksityöläiset) että yksilötasolla (esimerkiksi suojaamattomien seksikontaktien ja sairastettujen seksitautien määrä) (TAULUKKO 2). Kansainvälisen kokemuksen mukaan suuren riskin käyttäytyvät näyttävät tunnistavan itsensä hyvin ja hakeutuvat hoitoon, jos sitä on tarjolla. Prep-lääkitystä kuuluu määrätä korkeintaan kolmen kuukauden määrä kerrallaan ja hoidon aikana edellytetään HIVin ja muiden seksitautien (tippuri, klamydia, kuppa, hepatiitit) asianmukaista ja säännöllistä testaamista sekä lääkityksen edellyttämää turvaseurantaa (TAULUKKO 3).

Prep ei korvaa kondomia muilta seksitauksilta suojautumisessa, eikä prep estä raskaaksi tulemistä. Siksi prepin käyttäjän on viisasta suosia myös kondomin käyttöä osana turvaseksitapojaan. Riskitapahtumat voivat liittyä seksiin alkoholin tai huumeiden (”chemsex”) vaikutuksen alaisena. Tuen tarjoaminen alkoholin käytön mini-interventiosta päihdepalveluiden piiriin ohjaamiseen on osa prep-hoitoa. Prepin tarve voi liittyä kumppanin riskikäyttäytymiseen tai kumppanin potilaaseen kohdistamaan väkivallan uhkaan. Osalla riskialtis seksikäyttäytyminen voi kytkeytyä mielenterveyden häiriöön. Mielenterveyden ongelmien ja lähi-suhdeväkivallan tunnistaminen ja tuen piiriin ohjaaminen on myös osa prep-seurantaa.

Prepiä tarvitsevien tavoittaminen

Jotta prepistä saadaan yksilö- ja yhteiskuntatasolla paras mahdollinen hyöty, kuuluu terveydenhuollon tarjota sitä suuressa HIV-riskissä oleville henkilöille. Luotettava riskinarvio edellyttää luottamuksellista suhdetta potilaan ja terveydenhuollon henkilökunnan välillä. Käyttäjakohtaisten riskien tunnistaminen, niiden arviointi ja turvallisiin seksitapoihin ohjaaminen vaatii asiantuntijalta tietoa ja kanssakäymistaitoja. Kielenkäytön tulisi olla arvo- ja asenneneutraalia, jotta anamneesin otto ei jäisi puolitehien ja jotta potilas ei jättäisi oleellisia tietoja kertomatta. Seksitaudeista ja niiden tartuntatavoista annettu tieto ja käytännön neuvot seksitautitartuntariskin pienentämiseksi kuuluvat oleellisena osana prep-ohjaukseen. Kolmas sektori, erityisesti HIV-työtä tekevät järjestöt, ovat tärkeässä roolissa prep-mahdollisuuden tiedottamisessa kohderyhmille.

JUSSI SUTINEN, dosentti, osastonylilääkäri, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri
Hus, Tulehduskeskus, infektiosairaudet

JUKKA HIETALAHTI, lääketieteen lisensiaatti, infektiosairauksiin erikoistuva lääkäri, konsultoiva lääkäri
Hus/Helsingin yliopisto
HIV-säätiö/Hivpoint

EIJA HILTUNEN-BACK, dosentti, iho- ja sukupuolitautien erikoislääkäri
Hus, Tulehduskeskus, Iho- ja allergiasairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Annikka Kalliokoski

Lopuksi

Prepin teho HIV-tartuntojen ehkäisyssä on osoitettu useissa suurissa kontrolloiduissa tutkimuksissa. Prep-hoito tarjoaa terveydenhuollolle mahdollisuuden tavoittaa suuren tartuntariskin henkilöitä ja saada heidät HIVin ja seksitautien säännölliseen seurantaan. Hoito on oikein kohdennettuna ja toteutettuna kustannuksia säästävää. Australiassa on jo todettu oikein suunnatun, riittävän laajalti käytössä olevan prep-hoidon vähentävän HIV-tartuntojen määrää myös väestötasolla (40). On tärkeää, että Suomessakin sekä terveydenhuolto että prepin kohdehenkilöt tulevat tietoiseksi tästä tehokkaasta HIVin ehkäisymuodosta ja että hoito tulee kattavasti käyttöön suuren HIV-tartuntariskin henkilöille asianmukaisine seurantoineen. ■

SIDONNAISUUDET

Jussi Sutinen: Apuraha (Gilead, MSD), luento-/asiantuntijapalkkio (Gilead, GSK, Janssen, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Gilead, MSD), luottamustoimet (HIV/hepatiitti asiantuntijaryhmä/THL, HIV-säätiön hallituksen jäsen), muut sidonnaisuudet (osallistuminen MSD:n faasi 3 lääketutkimukseen v. 2020)

Jukka Hietalahti: Ei sidonnaisuuksia

Eija Hiltunen-Back: Luento-/asiantuntijapalkkio (HPV-advisory board /MSD), luottamustoimet (IUSTI-Europe, secretary general, Sukupuolitautilien vastustamisyhdistys ry, HIV/hepatiitti asiantuntijaryhmä/THL, Poikien HPV-rokote asiantuntijaryhmä/THL)

SUMMARY

Prevention of HIV with PrEP – available also in Finland

HIV infection can be very efficiently prevented by pre-exposure prophylaxis (PrEP) with a combination of tenofovir disoproxil and emtricitabine. Adequate follow-up of PrEP includes screening for HIV and other sexually transmitted diseases at least every three months. Severe adverse effects of PrEP are rare. PrEP does not seem to increase antiretroviral drug resistance provided HIV infection is adequately excluded prior to initiation of PrEP. PrEP does not give protection against other sexually transmitted infections; therefore, the use of condoms is still recommended. According to European cost-effectiveness analyses, correctly targeted PrEP using generic formulations leads to cost-savings in health care. National Institute for Health and Welfare in Finland has recently published a national guideline on the use of PrEP.

KIRJALLISUUTTA

1. Liitsola K, Hiltunen-Back E, Brummer-Korvenkontio H, ym. Uutta HIVin ehkäisyssä: HIV-altistusta edeltävä lääkehoito, prep. Helsinki: THL 2019. <https://www.julkari.fi/handle/10024/137989>.
2. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:595–612.
3. Wang LH, Begley J, St Claire RL, ym. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of emtricitabine support its once daily dosing for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:1173–82.
4. Molina JM, Capitant C, Spire B, ym. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237–46.
5. Seifert SM, Chen X, Meditz AL, ym. Intracellular tenofovir and emtricitabine anabolites in genital, rectal, and blood compartments from first dose to steady state. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:981–91.
6. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, ym. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:112re4.
7. Buchbinder SP. Maximizing the benefits of HIV preexposure prophylaxis. *Top Antivir Med* 2018;25:138–42.
8. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, ym. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:820–9.
9. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, ym. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509–18.
10. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, ym. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in a large integrated health care system: adherence, renal safety, and discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:540–6.
11. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, ym. No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis* 2015;61:1601–3.
12. Noret M, Balavoine S, Pintado C, ym. Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate / emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis: experience from a hospital-based clinic in France. *AIDS* 2018;32:2161–9.
13. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, ym. Multidrug-resistant HIV-1 Infection despite preexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2017;376:501–2.
14. Thaden JT, Gandhi M, Okochi H, ym. Sero-conversion on preexposure prophylaxis: a case report with segmental hair analysis for timed adherence determination. *AIDS* 2018;32:F1–F4.
15. Gibas KM, van den Berg P, Powell VE, ym. Drug resistance during HIV pre-exposure prophylaxis. *Drugs* 2019;79:609–19.
16. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, ym. Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016;30:1973–83.
17. Parikh UM, Mellors JW. Should we fear resistance from tenofovir/emtricitabine preexposure prophylaxis? *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:49–55.
18. Misra K, Huang J, Daskalis DC, ym. Impact of PreP on drug resistance and acute HIV infection, New York City, 2015–2017. Abstract 107. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, USA, 2019.
19. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, ym. Incidence of gonorrhea and chlamydia following human immunodeficiency virus preexposure prophylaxis among men who have sex with men: a modeling study. *Clin Infect Dis* 2017;65:712–8.
20. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J, ym. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA* 2019;321:1380–90.
21. Hill A, Hughes SL, Gotham D, ym. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad* 2018;4:72–9.
22. Pilkington V, Hill A, Hughes S, ym. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad* 2018;4:215–24.
23. Havens PL, Stephens CB, Van Loan MD, ym. Decline in bone mass with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine is associated with hormonal changes in the absence of renal impairment when used by HIV-uninfected adolescent boys and young men for HIV preexposure prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2017;64:317–25.
24. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, ym. Changes in kidney function associated with daily tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis use in the United States demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77:193–8.
25. Gupta SK, Post FA, Arribas JR, ym. Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials. *AIDS* 2019;33:1455–65.
26. Hare CB, Coll J, Ruane P, ym. The phase 3 discover study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis. Abstract 104. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle USA, 2019.
27. Nakagawa F, Miners A, Smith CJ, ym. Projected lifetime healthcare costs associated with HIV infection. *PLoS One* 2015;10:e0125018.
28. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, ym. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1423–9.
29. Ong KJ, Desai S, Field N, ym. Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. *Euro Surveill* 2017;22. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.42.17-00192.
30. Reyes-Uruena J, Campbell C, Diez E, ym. Can we afford to offer pre-exposure prophylaxis to MSM in Catalonia? Cost-effectiveness analysis and budget impact assessment. *AIDS Care* 2018;30:784–92.
31. Cambiano V, Miners A, Dunn D, ym. Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation. *Lancet Infect Dis* 2018;18:85–94.
32. World Health Organization. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection 2017. <https://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-implementation-tool/en/>.
33. European Center for Disease Prevention and Control. Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/pre-exposure-prophylaxis-HIV-prevention-europe.pdf>.
34. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, ym. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587–99.
35. McCormack S, Dunn DT, Desai M, ym. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387:53–60.
36. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, ym. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399–410.
37. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, ym. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423–34.
38. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, ym. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411–22.
39. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, ym. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083–90.
40. Grulich AE, Guy R, Amin J, ym. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV* 2018;5:e629–37.